대한내과학회지 : 제 60 권 제 1 호 2001

원발성 간암환자의 간염 바이러스 감염유형에 따른 임상양상 및 예후

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소, 인하대학교 의과대학 내과학교실*

한광협 · 문희용* · 김범수* · 백용한 · 전재윤 · 문영명 · 강진경 · 박인서

=Abstract=

Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to the type of hepatitis virus

Kwang Hyub Han, M.D., Hee Yong Moon, M.D.*, Bum Soo Kim, M.D.*,
Yong Han Paik, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., Young Myoung Moon, M.D.,
Jin Kyung Kang, M.D. and In Suh Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, Inchon, Korea*

Background : Hepatocellular carcinoma(HCC) is one of the important causes of cancer-related mortality and morbidity in East Asia, including Korea. Most of the hepatocellular carcinoma in Korea are associated with hepatitis B and C virus infection. The clinical characteristics and prognosis of the patients with HCC were evaluated in relation to the type of hepatitis virus.

Methods : A retrospective analysis of the clinical data and survival rate was done in 603 patients(M:F=4.9:1, mean age; 54.2 years) who were admitted to Yonsei medical center from April, 1991 through April, 1994.

Results : Among 603 patients, tests for HBsAg and anti-HCV was done simultaneously in 455 patients. Out of the 455 HCC patients, 303 patients (66.6%) were classified as Group B(HBsAg+ve, anti-HCV-ve), 102 patients (22.4%) were classified as Group C (HBsAg-ve, anti-HCV+ve), 45 patients (9.9%) were classified as Group non-BC (HBsAg-ve, anti-HCV-ve), and 5 patients (1.1%) were classified as Group BC (HBsAg+ve, anti-HCV+ve). The mean age of the patients in Group C was older than that of Group B (64.9 vs. 51.3 yr) ($p<0.05$). Liver cirrhosis was frequently noticed in Group C than Group B (84.3 vs. 68.0%) ($p<0.05$). The number of the patients whose serum αFP level was elevated (≥400 ng/mL) was significantly higher in Group B than in Group C (70.0 vs. 52.0%)($p<0.05$). According to the gross type, nodular type was more common in Group C than in Group B(72.0 vs. 38.1%) ($p<0.01$). The incidence of portal vein thrombosis was significantly lower in Group C compared with that in Group B (16.7 vs. 31.4%)($p<0.05$). The number of the patients whose tumor size of less than 5 cm was significantly higher in Group C than in Group B (35.3 vs. 17.8%) ($p<0.05$). Using multivariant analysis, independent prognostic factors were found to be Child

• 접 수 : 2000년 1월 6일
• 통 과 : 2000년 6월 15일
• 교신저자 : 한광협, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세의료원 내과학교실(120-752)
E-mail : gihankhys@yumc.yonsei.ac.kr
본 논문은 1995년 대한내과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

grading, αFP level, size of the tumor, gross type, and the type of hepatitis virus. The cumulative survival rate of 1, 2, and 3 year in each Group was 31.5%, 17.5%, and 10.8%, respectively in Group B, and 55.7%, 30.2%, and 21.6%, respectively in Group C. The median duration of survival of Group B was significantly shorter than that of Group C(5.0 vs. 13 months)($p<0.05$).

Conclusion : About 90 % of HCC was associated with hepatitis B or C viral infection in Korea. Hepatitis B virus associated HCC had poorer prognosis compared with hepatitis C virus associated HCC in Korea.(Korean J Med 60:22-31, 2001)

Key Words : Carcinoma, Hepatocellular; Hepatitis B virus; Hepatitis C virus; Prognosis

서 론

원발성 간암은 조직기원에 따라서 간세포암, 담관암, 혈관육종, 간아세포암 등이 있으나 흔히 "간암" 이라 함은 성인의 원발성 간암의 85% 이상을 차지하는 간세포암을 일컫는다 (이하 간암이라 약함)[1, 2]. 세계적으로 간암의 발생률은 지역에 따라 많은 차이가 있어, 사하라 남쪽 아프리카, 동남아시아, 중국남부 등지에서는 인구 10만 명당 20명 이상의 높은 발생빈도를 보이나 북유럽, 북미, 영국, 호주 등에서는 인구 10만 명당 5명 미만으로 발생빈도가 낮다[3-6]. 이러한 지역 및 인종에 따른 발생빈도의 차이는 발생원인 인자가 차이가 있음을 암시한다. 우리나라는 간암이 인구 10만 명당 남자는 약 30명, 여자는 약 7명 정도로 세계적으로도 높은 발생빈도를 보이며[7], 우리나라 전체 장기별 암 발생 빈도순으로 위, 폐에 이어 세 번째로 흔하고[8], 악성신생물에 의한 사망의 빈도도 위암, 폐암에 이어 세 번째이다[9].

현재까지 알려진 간암의 원인 인자로 중요한 것들은 B형 간염 바이러스 (이하 HBV로 약함) 감염, C형 간염 바이러스 (이하 HCV로 약함) 감염, 그 외의 원인에 의한 간경변증, aflatoxin을 포함한 발암물질 등 여러 가지가 있다. 우리나라는 HBV 감염율이 높은 지역으로 전체 간암환자의 B형 간염 표면항원 (이하 HBsAg이라 약함) 양성률이 55 - 80%에 이른다[10-12]. 한편 1989년 Choo 등에 의하여 HCV 유전자 클로닝에 성공한 이래 HCV에 대한 항체 (이하 anti-HCV) 검사법이 개발되어 임상적으로 이용되게 되어[13, 14] 과거 HBV 음성인 간암의 상당부분이 HCV 감염과 관련이 많을 것으로 추정되며 HBV 감염율이 낮은 유럽, 일본 등에서는 HBV 음성인 간암환자의 anti-HCV 양성률이 65-75% 까지 보고되고[15-18], 국내에서도 HBV 음성인 간암환자에서 anti-HCV 양성률이 25-50% 정도로 보고되어[11, 12, 19, 20] 우리나라 전체 간암환자의 80% 이상이 B 및 C형 간염 바이러스 감염과 밀접한 관련이 있다고 볼 수 있다.

B형과 C형 바이러스성 간염은 병리조직학적 소견[20-22] 및 임상경과가 서로 다르며[20] 현재까지 밝혀진 바로는 간암의 발병기전도 서로 다른 것으로 알려져 있다. 따라서 B 및 C형 간염 바이러스의 감염 유형에 따른 간암의 예후도 서로 다를 것으로 추측된다. 우리나라의 보고에서도 B 및 C형 간염 바이러스 감염 유형에 따라 간암의 발병연령, 간경변 동반율, 형태학적 차이 등이 있음이 알려져 있으나[12, 23] 그 외 예후인자로 알려져 있는 문맥혈전 동반, 림프절 전이나 원격장기 전이 등의 임상양상이나 예후 등의 비교는 알려진 바가 없다. 본 연구에서는 1991년 4월부터 1994년 4월까지 3년간 간암으로 진단 받았던 603명을 대상으로 임상적 특징 및 간염 바이러스 감염유형에 따른 예후를 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1991년 4월부터 1994년 4월까지 3년간 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 병리조직학적으로 확진되었거나(282예), αFP치가 400 ng/mL 이상이면서 방사선학적 검사상 간내에 종괴가 확인된 (321예) 총 603예 (남 501예, 여 102예, 평균연령 54.2세, 연령분포 10-86세)의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

대상환자의 간염 및 간경변증의 과거력과 음주력을 조사하고, 내원당시 임상 소견 (이학적 소견, 생화학적 검사실 소견, 식도-위 내시경 소견, 복부 초음파 및 전산화 단층촬영), 복강경 소견 및 병리조직학적 소견에 따

른 간경변 동반 유무를 조사하였다. 간경변의 진단은 조직학적 또는 임상적으로 하였으며 임상적 진단은 혈청생화학적 검사상 만성 간질환의 소견이 있으며 상부 위장관 내시경 검사상 식도 또는 위 정맥류가 있거나 복부 초음파 소견상 간경변에 합당한 소견 이 있는 경우로 하였다. 간경변 동반시는 Child-Pugh 분류법에 의하여 A, B, C 등급으로 분류하였다. B형 및 C형 간염 바이러스의 혈청학적 검사는 603예 모두에서 HBsAg 검사를 시행하였고, 455예는 anti-HCV 검사도 동시에 시행하였다. HBsAg 검사는 면역효소측정법 (Enzyme immunoassay: EIA, Behrinwerke AG, Marburg, Germany)을 이용하였고, anti-HCV 검사도 EIA (Abbott Chicago, IL., USA)에 의거하였으며, 24예는 HCV의 비 구조적 항원 (C100-3)에 대한 항체를 검출하는 1세대 EIA법을 적용하였고, 431예는 HCV genome의 구조적 및 비구조적 단백질 (C100-3, C33c, Core)에 대한 항체를 검출하는 2세대 EIA법을 적용하였다. 진단당시 alphafetoprotein (이하 αFP)치와, 복부 초음파, 복부 전산화단층촬영 및 간동맥 혈관촬영 등으로 문맥 혈전증과, 림프절이나 원격장기로의 전이 등을 조사하였다. 간암의 형태는 방사선학적인 영상 진단 소견을 토대로 방대형 (massive type), 결절형 (nodular), 미만성 침윤형 (diffuse infiltrative)으로 분류하고 결절형은 단일결절형과 다결절형으로 분류하였다[1].

관찰기간은 처음 진단된 날로부터 1995년 7월 31일까지로 하였고, 사망 및 생존의 확인은 최종 진료기록과 개별 전화연락을 통하였다(평균 추적기간 17.3 개월). 생사가 확인된 환자에서 나이, 성별, 음주력, 간염 바이러스 감염 유형, 간경변 동반 유무, 종괴의 크기 및 형태, 문맥혈전증, 전이유무, αFP치, 치료방법 등에 따른 예후를 비교하였고, 다변량 분석을 통하여 독립된 예후인자를 비교 분석하였다.

3. 통계분석

각종 변수와 평균 비교는 다원변량분석법(ANOVA-test)을 이용하였으며, 누적생존율과 중앙생존기간은 Kaplan-Meier의 누적한계법(product limit method)에 의해 산출하였고, 통계적 유의성 여부는 log-rank test를 이용해 검증하였다. 사망 원인의 비교는 Chi-square test를 이용하였고, 다변량 분석에 의한 예후인자의 비교는 Cox's proportional hazard regression model을 이용하였다. 이때 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 해석하였다. 이상의 모든 통계적 분석은 PC-SAS version 6.04 program을 이용해 수행하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

대상환자 603예에서 남자는 501예, 여자는 102예로 남녀 비는 4.9 : 1 이었고 평균연령은 54.2 (10-86)세 이었다. 간염의 과거력이 있었던 환자는 288예 (47.8%), 간경변증의 진단을 받은 적이 있었던 환자는 80예 (13.3%), 하루 알코올 40 g 이상씩 5년 이상 음주력이 있었던 환자는 216예 (36.6%) 이었다. 간암의 진단당시 간경변증이 있었던 환자는 424예 (70.3%) 이었고 이들을 Child-Pugh 분류로 나누면 A 등급이 193예 (45.5%), B 등급이 136예(32.1%), C 등급이 95예 (22.4%) 이었다. 간암의 크기는 장경이 5 cm 이하이었던 환자는 142예 (23.5%) 이었다. 진단당시 αFP치가 400 ng/mL 이상은 393예 (65.4%), 20 ng/mL 이하는 94예 (15.6%) 이었다. 간암의 형태는 방대형 175예 (29.6%), 결절형 133예 (22.5%), 다결절형 146예 (24.7%), 미만성 침윤형 138 (23.3%) 이었고 11예는 형태의 구분이 곤란하였다. 문맥혈전증 동반은 179예 (29.7%), 림프절 전이는 20예 (3.3%), 원격전이가 있었던 경우는 86예 (14.3%) 이었다.

2. 간염 바이러스 감염유형에 따른 임상적 특징

HBsAg과 anti-HCV 검사를 동시에 시행하였던 455예에서 HBsAg 양성은 308예 (67.7%) 이었고, HBsAg 음성은 147예 (32.3%) 이었으며, anti-HCV는 455예중 107예 (23.5%), HBsAg 음성인 149예 중 102예 (68.5%)에서 양성이었다. 간염 바이러스 감염유형에 따른 각 군의 분포를 보면 HBsAg 양성이면서 anti-HCV 음성인 군 (이하 B군)이 303예로 전체의 66.6%, HBsAg이 음성이면서 anti-HCV만 양성인 군 (이하 C군)이 102예 (22.4%), 양자가 모두 음성인 군 (이하 non-BC군)이 45예 (9.9%), 양자가 모두 양성군 (이하 BC군)이 5예 (1.1%)이었다.

평균연령은 C군이 64.9세로 B군의 51.4세, non-BC군의 57.5세에 비하여 통계적으로 유의하게 높았으며, 40세 이하의 연소형 간암환자는 C군은 없었고 B군이 47예 (15.5%)로 유의한 차이가 있었다 (p <0.01)(Figure 1). 각

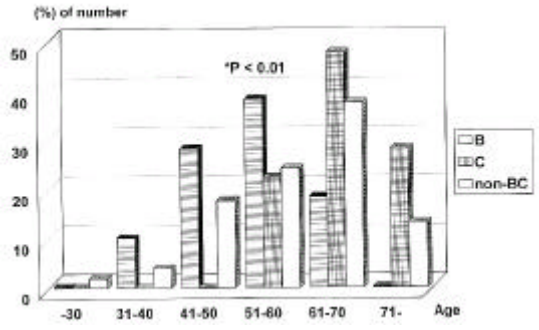

Figure 1. Age distribution in relation to the type of hepatitis virus.

군별 남녀비는 유의한 차이가 없었으나 C군에서 여자의 빈도가 상대적으로 많은 경향이 있었다. 음주력은 각 군간 유의한 차이는 없었다.

진단당시 간경변증 동반율은 B군은 68.0%, C군은 84.3%, non-BC군은 48.9%로 C군에서 의의있게 높았다 (p<0.05). 간경변증의 정도를 Child-Pugh 분류에 따라 구분하여 정도가 심한 B 및 C 등급이 B군은 39.3% (22.8%, 16.5%), C군은 43.1% (25.5%, 17.6%)로 두 군간의 차이는 없었다(Figure 2). 간암의 크기는 종괴의 장경이 5 cm 이하가 B군이 17.8%, C군이 35.3%로 C군에서 유의하게 많았다 (p<0.05). 간암의 혈청학적 지표인 αFP 치는 400 ng/mL 이상이 B군은 70.0%, C군은 52.5%로 B군이 의의있게 많았다 (p<0.01). αFP치가 20 ng/mL 이하는 B군이 11.9%, C군이 24.8% 이었다. 문맥혈전 동반율은 B군이 31.4%, C군이 16.7%, non-BC군이 31.1%로 C군이 유의하게 낮았고 (p<0.05), 림프절 전이는 B군이 3.3%, C군이 3.9%, 타장기 전이는 B군이 16.5%, C군이 9.8%로 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

간암의 형태는 B군이 방대형 33.4%, 단일 결절형 15.5%, 다결절형 22.6%, 미만성 침윤형 28.4% 이었고, C군은 각각 12.1%, 35.4%, 37.4%, 15.2%로 단일 결절형의 비율이 C군이 B군에 비하여 높았다 (p<0.01)(Figure 3).

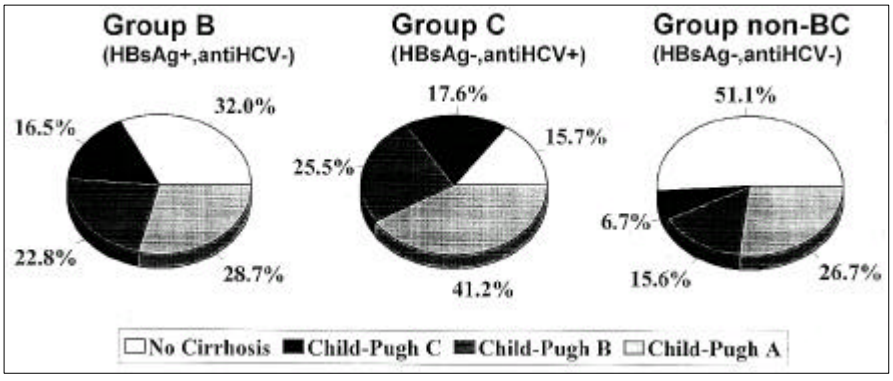

Figure 2. Hepatic functional reserves in relation to the type of hepatitis virus.

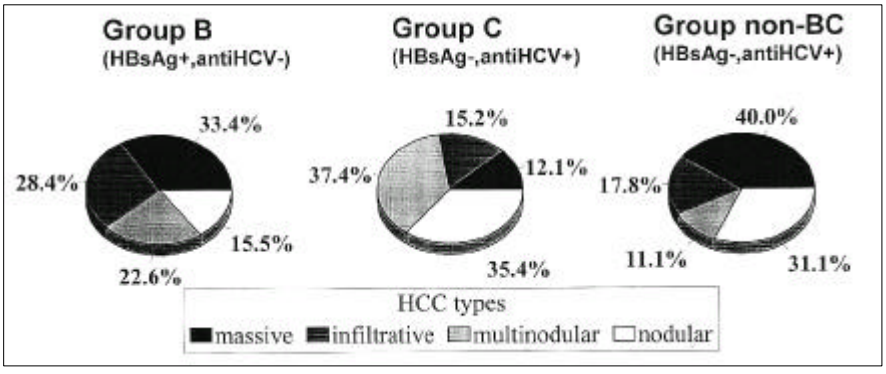

Figure 3. Gross types in the patients with hepatocellular carcinoma in relation to the type of hepatitis virus.

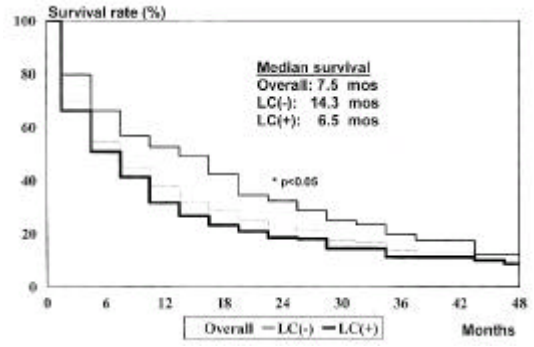

Figure 4. Survival curves of the patients with hepatocellular carcinoma in relation to the presence of liver cirrhosis.

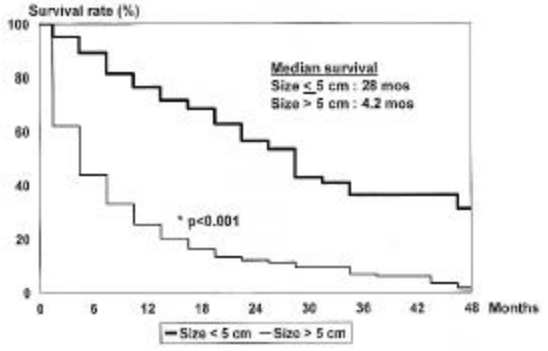

Figure 5. Survival curves of the patients with hepatocellular ca4rcinoma in relation to the tumor size.

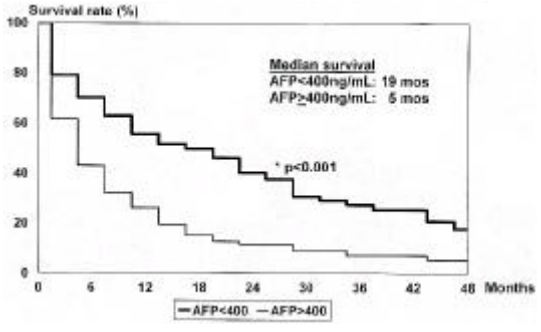

Figure 6. Survival curves of the patients with hepatocellular carcinoma.

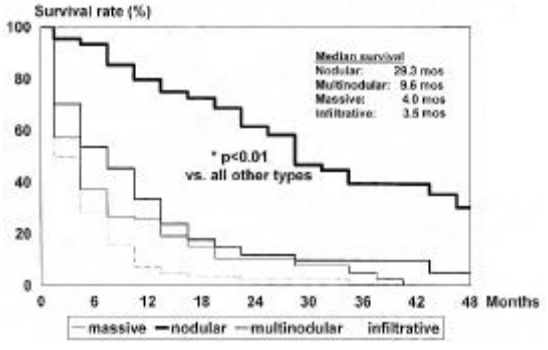

Figure 7. Survivial curves of the patients with hepatocellulr carcinoma in relation to the gross type.

3. 대상환자의 예후 및 예후인자

대상환자 중 생사가 확인된 419예의 1년, 2년, 3년 누적생존율은 37.5%, 22.3%, 13.6% 이었고 중앙생존 기간은 7.5개월이었다. 성별, 연령, 간염 과거력, 알코올 섭취력에 따른 생존기간은 통계적 의의가 없었다.

간암 진단당시 간경변이 없었던 환자의 1년, 2년, 3년 누적생존율은 각각 51.7%,, 32.4%, 19.7%, 간경변 동반 환자는 각각 31.6%, 18.4%, 11.2%이었고 중앙생존기간은 간경변이 없는 경우에는 14.3개월, 간경변이 있는 경우에는 6.5개월로 유의한 차이가 있었다 ($p<0.01$) (Figure 4).

간종양의 장경이 5 cm 이하는 중앙생존기간이 28개월로 장경이 5 cm 보다 큰 경우의 6.5개월에 비해 의미있게 예후가 양호하였다 ($p<0.001$) (Figure 5). αFP치가 400 ng/mL 이상인 환자의 중앙생존기간은 5개월로 αFP치가 400 ng/mL 미만인 환자의 19개월과 의미있는 차이를 보였다 ($p<0.01$)(Figure 6). αFP치가 20 ng/mL 이하 환자는 중앙생존기간이 21개월로 αFP치가 20 ng/mL 이상인 환자의 6.1개월에 비해 의미있게 길었다 ($p<0.001$). 문맥혈전증이 동반된 경우 중앙생존기간은 3.5개월로 문맥혈전증이 없었던 경우의 11.1개월에 비해 의미있게 불량하였다 ($p<0.001$). 림프절 및 원격장기의 전이유무에 따라서는 중앙생존기간이 각각 4.0개월과 9.3개월로 통계적 의의가 있었다 ($p<0.001$). 간암의 형태에 따른 중앙생존기간은 방대형, 단일 결절형, 다결절형, 미만성 침윤형이 각각 4개월, 29.3개월, 9.6개월, 3.5개월로 단일 결절형이 의미있게 길었다 ($p<0.001$) (Figure 7).

치료방법은 80예 (13.3%)에서 근치적 수술을 시행하였고, 경간동맥 화학요법이나 색전술은 287예 (47.6%)에서 시행하였다. 그 외에 방사선치료, 경피적 알코올 주입술, 전신적 항암화학요법 등을 시행하였고, 174예는 특

별한 치료를 시행하지 않았다. 수술을 시행받았던 환자의 1년, 2년, 3년 누적생존율은 각각 88.7%, 78.0%, 55.8%, 수술 받지 않았던 환자는 각각 28.6%, 12.7%, 6.4%이었고, 중앙생존기간은 수술 유무에 따라 45개월 및 5.8개월로 수술을 받았던 환자의 예후가 현저히 양호하였다 (p<0.0001). 경간동맥 치료를 받았던 환자의 중앙생존기간은 13개월이었고, 방사선 치료와 전신적 항암화학요법을 시행받았던 환자의 중앙생존기간은 각각 13.8개월과 7.5개월 이었다. 특별한 치료를 받지 못했던 환자들의 3개월, 6개월, 1년 누적생존율은 각각 28.4 %, 19.3 %, 9.2 % 이었고 중앙생존기간은 1.8개월이었다.

각각의 예후인자를 다변량분석한 결과 αFP치가 400 ng/mL 이상, Child 등급, 종양의 크기 및 형태가 각각 독립된 인자로 예후에 영향을 미쳤다 (p<0.05).

4. 간염 바이러스 감염 유형에 따른 예후 및 예후인자

간염 바이러스 감염 유형에 따른 B군의 1년, 2년, 3년 누적생존율은 31.8%, 17.3%, 10.2%, C군은 55.7%, 30.2%, 21.6%, non-BC군은 50.1%, 40.7%, 24.1%이었고, 중앙생존기간은 B군이 5개월, C군이 13개월, non-BC군이 14.3개월로 B군이 C군과 non-BC군에 비해 예후가 불량하였다 (p<0.05) (Figure 8).

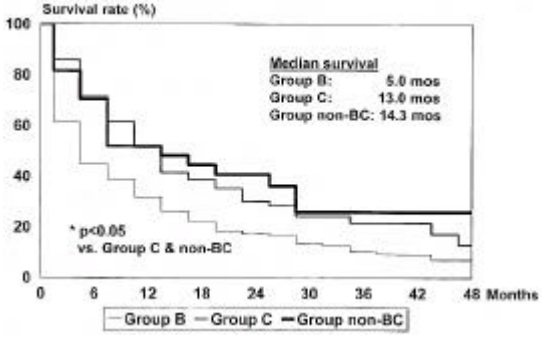

Figure 8. Survival curves of the patients with hepatocellular carcinoma in relation to the type of hepatitis virus.

연령과 성별에 따른 각 군간의 생존율은 유의한 차이가 없었으나, 다른 군과 달리 C군에서 음주력이 있었던 환자의 중앙생존기간이 7.8 개월로 음주력이 없었던 환자의 14.5 개월에 비해 유의한 차이가 있었다 (p<0.05).

간경변 동반여부에 따른 중앙생존기간은 B군에서 간경변증이 동반된 경우 4개월, 동반되지 않은 경우가 6개월이었으며, C군에서는 간경변증이 동반된 경우 12개월, 동반되지 않은 경우 25.1개월로 간경변 동반시 예후가 불량한 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었고, non-BC군은 간경변증이 동반된 경우가 4.8개월, 동반되지 않은 경우가 24.5개월로 유의한 차이가 있었다 (p<0.05).

간기능을 Child-Pugh분류에 따라 구분하여 B 등급 이상의 심한 간기능 장애가 있었던 경우 B군의 중앙생존기간은 2.5개월로 Child-Pugh A 등급이나 간경변 없었던 환자의 8.1개월에 비해 유의하게 불량하였고, C군도 6개월 및 18.8개월로 유의한 차이가 있었다 (p<0.001). αFP치가 400 ng/mL 이상과 미만인 환자의 중앙생존기간은 B군이 각각 3.8개월, 11개월, C군이 6.5개월, 26.3개월, non-BC군이 8.8개월, 29.3개월로 모두 통계적 의의가 있었다 (p<0.001). 간암의 형태에 따라서는 모든 군에서 단일 결절형이 다른 형태에 비하여 의미있게 예후가 양호하였다 (p<0.001).

무치료군의 중앙생존기간은 B군 1.5개월, C군 2.6개월, non-BC군 1.6개월로 각 군간의 유의한 차이는 없었다.

고 찰

간암은 대부분 진단당시 이미 진행된 병기인 경우가 많아 예후가 매우 불량하여 진단 후 대개 6개월 이내에 사망하는 치명적인 악성 종양이다[24]. 우리나라에서는 남녀 통틀어 등록된 암 환자의 약 10%를 차지하며, 위암, 폐암에 이어 세 번째로 흔하게 발생한다[8]. 현재까지 알려진 바로는 HBV나 HCV 감염이 가장 중요한 간암의 원인인자로 추측되며 대부분의 간암환자에서 HBV나 HCV 감염의 증거가 발견된다.

우리나라는 HBV 감염 만연 지역으로 HBsAg 양성율이 전체 간암환자의 55-80%에 이르고 이는 간암 호발지역인 홍콩, 중국, 대만 등 다른 극동지방의 보고와 유사하다[25-27]. 본 연구에서는 전체 대상환자 603예 중 455예 (75.5%)가 HBsAg 양성이었고, HBsAg과 anti-HCV 검사를 동시에 시행하였던 455예 중에서는 308예 (67.7%)가 HBsAg 양성이었는데 이런 차이가 있는 이유는 국내 의료현실상 HBsAg 양성인 환자에서 anti-HCV 검사를 시행치 않는 경우가 많기 때문으로 생각된다. 한편 HBsAg의 양성율이 낮은 유럽, 미국, 일본 등지에서는 간암환자의 anti-HCV 양성율이 50-75%에 이르며[28-31],

우리나라에서는 12.2-18.1%까지 보고되었다[11, 12, 19, 20]. 본 연구에서는 HBsAg과 anti-HCV를 동시에 검사한 455예 중 107예 (23.5%)가 anti-HCV 양성이었고 HBsAg 음성인 환자의 68.5%가 anti-HCV 양성이었다. B형 간염 예방접종이 신생아부터 널리 실시되어 젊은 층에서의 B형 간염 바이러스 보유자가 점차 줄어들고 있는 추세로 미루어 앞으로는 우리나라도 일본 및 유럽 등과 같이 만성 C형 간염 및 간경변증에 의한 C형관련 간암의 빈도가 상대적으로 늘어날 것으로 예상된다.

HBV와 HCV에 의한 간염은 임상적, 병리조직학적 차이를 보이며, HBV와 HCV에 의한 간암 역시 서로 상이한 점이 많은 것으로 알려져 있다. 지금까지의 보고에 의하면 HCV관련 간암이 HBV관련 간암에 비해 고령이고, 진단당시 간경변 동반이 많으며, 결절형이 많고, αFP치가 낮은 경향이 있다고 알려져 있으나[12, 20, 23] 그 밖의 다른 임상적 특징이나 간염 바이러스 감염유형에 따른 예후에 관한 보고는 아직 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서 3년간 간암으로 입원치료 받았던 환자를 대상으로 임상적 특징 및 예후를 비교 분석한 결과, 전체 대상환자의 남녀 비는 4.9 : 1, 평균연령은 54.2세로 다른 보고와 유사하였다. 간경변증 동반율은 70.3%로 60-85% 정도로 보고되는 타 연구자의 보고와 유사하였으나[10, 12, 32, 33], 조직학적으로 확인되지 않았던 환자는 복부 초음파, 전산화 단층촬영, 간주사소견 등 형태학적 간경변 소견이나, 복수, 간성 뇌증, 위-식도 정맥류 등의 합병증이 있을 때, 그밖에 혈청학적인 간부전의 소견이 있을 때를 간경변의 기준으로 삼았기에 실제 간경변 동반율보다 낮게 추정되었을 가능성을 배제할 수 없다. 간암 진단의 혈청학적 표지인자인 αFP치가 400 ng/mL 이상은 65.4%으로 국내의 다른 보고와 유사하였다[12, 23, 32]. 한편 αFP치가 정상치인 20 ng/mL 이하는 15.6%인 94예로 αFP 이외에 다른 종양 표식인자의 필요성이 요구되나 아직은 조기진단 및 치료경과 추적에 있어 αFP 보다 우수한 혈청학적 검사는 알려져 있지 않다.

전체 대상환자 603명중 생사가 확인된 419명의 중앙생존기간은 7.5개월이었고 간암에 대한 특별한 치료를 받지 못하였던 무치료군의 중앙생존기간은 1.8개월로 국내외 다른 보고와 유사하였다[33-38].

연령, 성별, 음주력의 차이에 따른 생존율은 유의한 차이가 없었고, 진단당시 간경변동반 환자의 중앙생존기간이 간경변이 없었던 환자에 비해 유의하게 짧았으며, 특히 간기능 저하가 심할수록 간기능이 좋았던 환자에 비해 의미있게 낮았다.

예후인자들에 대한 다변량 분석을 시행한 결과 단일인자로 각각 예후에 영향을 미치는 것은 αFP치, 간경변 동반(Child-Pugh 분류), 종괴의 크기 및 형태이었다. 다른 조사에 의하면 수술 후 재발 및 예후에 영향을 미치는 인자로 간경변 동반, 종괴의 수 및 크기 등이 알려져 있고, 부가적으로 종양의 위치, 조직학적 분화도, 종양피막 유무, 혈관침범의 정도가 문제시된다[35, 39]. 아직도 논란이 많으나 αFP치는 종양의 크기와 증식속도에 비례하는 경향이 있고[40, 41] 형태학적으로 단일 결절형에서 3 cm 이하의 소간암이 많은 점으로 미루어 궁극적으로 간암의 예후에 영향을 미치는 인자는 종양조직의 크기 및 증식속도와 간경변증의 진행정도에 따름을 알 수 있다.

근치적 수술을 시행받았던 환자의 생존율은 국내외의 보고[32, 35, 38, 42-44]와 유사하거나 다소 좋은 결과를 보였는데 이는 타 기관에 비하여 환자의 선택을 엄격히 하였기 때문으로 생각된다. 간기능 상태나, 종괴의 크기 및 위치, 전이 등의 문제로 수술이 불가능하였거나, 환자가 수술을 거부하였던 경우 간동맥 색전술을 포함한 경간동맥 치료, 방사선치료, 경피적 알코올 주입이나 전신항암화학요법을 시행하였으며, 각각의 중앙생존기간은 13개월, 13.8개월, 28개월 및 7.5개월이었다. 따라서 가능한 경우 수술에 의한 종양의 제거가 가장 효과적인 치료방법으로 생각된다. 본연구에서 경간동맥 치료를 시행받은 환자의 생존율이 다른 보고[45-47]에 비해 낮은 이유는 수술이 불가능하였던 방대형이나 다결절형 및 간기능이 나쁜 환자를 포함하였기 때문으로, 본 교실에서 5 cm 이하 간암에서 시행하였던 경간동맥 치료군의 생존율은 다른 보고와 유사한 결과를 보였다[48].

455예 중 생사가 확인된 313예에서 간염 바이러스 감염유형에 따른 각 군별 생존기간은 B군이 C군과 non-BC군에 비해 생존기간이 짧았는 데, 간염 바이러스 감염유형에 따른 각 군간의 생존율의 차이는 예후인자로 밝혀진 결절형과 장경 5 cm 이하가 C군이 B군에 비해 많았고, αFP치가 400 ng/mL 이상인 환자의 비율과 문맥혈전증 동반율이 C군이 B군보다 낮았기 때문으로 생각된다.

요 약

목적 : B형과 C형 바이러스성 간염은 병리조직학적

소견 및 임상경과가 서로 다르며 따라서 B형 및 C형 간염 바이러스의 감염 유형에 따른 간암의 예후도 서로 다를 것으로 추측된다. 본 연구에서는 한국인 원발성 간암환자에서 간염 바이러스 감염유형에 따른 임상적 특징과 예후를 분석하고자 하였다.

방법 : 1991년 4월부터 1994년 4월까지 3년간 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 원발성 간암으로 진단된 603예를 대상으로 간염 바이러스 감염유형에 따른 임상적 특징과 생존기간, 예후인자 등을 후향적으로 조사하였다.

결과 : 1) 대상환자 603예의 남녀 비는 4.9 : 1 이었고, 평균연령은 54.2(10-86)세 이었다. 간염의 과거력이 있었던 환자는 288예 (47.8%), 음주력이 있었던 환자는 241예 (40.0%), 진단당시 간경변증이 있었던 환자는 424예 (70.3%) 이었고, αFP치가 400 ng/mL 이상은 393예 (65.2%) 이었다. 형태학적으로 방대형 29.6%으로 가장 많았고, 문맥혈전증 동반은 179예 (29.7%), 타장기 및 림프절 전이는 106예 (17.6%) 이었다. 2) 대상환자군 중 HBsAg과 anti-HCV를 동시에 시행하였던 환자는 455명으로 HBsAg(+), anti-HCV(-)인 환자 (B군)는 303예 (66.6%), HBsAg(-), anti-HCV(+)인 환자 (C군)는 102예 (22.4%), HBsAg(-), anti-HCV(-)인 환자 (non-BC군)는 45예 (9.9%) 이었고, HBsAg(+), anti-HCV(+)인 환자는 5예 (1.1%) 이었다. 각 군의 평균연령은 C군이 64.9세로 B군의 51.3세와 non-BC군의 57.5세에 비해 유의하게 높았다 ($p<0.001$). 3) 간경변증 동반율은 C군이 84.3%로 B군의 68.0% 보다 높았다 ($p<0.05$). αFP치가 400 ng/mL 이상은 B군이 70.0%로 C군의 52.0%에 비해 많았다 ($p<0.05$). 간암의 크기는 종괴의 장경이 5 cm 이하가 C군이 35.3%, B군이 17.8%로 C군이 B군보다 많았다 ($p<0.05$). 간암의 형태는 C군에서 B군보다 단일 결절형과 다결절형이 유의하게 많았다 ($p<0.001$). 문맥혈전 동반은 C군이 16.7%로 B군의 31.4%와 non-BC군의 31.1%에 비해 유의하게 적었다 ($p<0.05$). 타장기 및 림프절 전이는 B군이 19.8%, C군이 13.7%로 두 군간 유의한 차이는 없었다. 4) 대상환자 603예 중 생사가 확인된 419예의 1년, 2년, 3년 생존율은 각각 38.8%, 21.3%, 14.1% 이었고, 중앙생존기간은 7개월이었다. 치료군의 중앙생존기간은 12개월이었고 치료를 받지 않은 군의 중앙생존기간은 1.8개월이었다. 생존율에 영향을 미치는 예후 인자를 다변량 분석한 결과 Child 등급, αFP치, 종괴의 크기 및 형태, 간염 바이러스 감염 유형이 유의한 예후인자였다. 5) 1년, 2년, 3년 누적생존율은 B군이 31.5%, 17.5%, 10.8%, C군이 55.7%, 30.2%, 21.6%, non-BC군은 50.1%, 40.7%, 24.1%이었고, 중앙생존기간은 B군이 5개월, C군이 13개월, non-BC군이 14.3개월로 B군이 C군 및 non-BC군에 비해 유의하게 예후가 불량하였다($p<0.05$).

결론 : 우리나라 간암의 약 90 %는 B 및 C형 간염 바이러스와 관련이 있으며, B형 간염 바이러스와 연관된 간암이 C 및 non-BC형에 비하여 예후가 불량함을 알 수 있었다. 이는 B형 간암에서 결절형이 적고, 진단당시 αFP 치가 높은 환자가 많으며, 종괴의 크기가 크고, 문맥혈전증의 동반이 많았기 때문으로 추측된다.

감사의 글

먼저 이 논문이 대한내과학회 1995년도 추계학술대회에서 구연발표한 후 이제야 논문으로 발표되게 된 것에 대하여 양해를 구합니다. 이 논문은 제 2 저자 문희용 선생의 석사논문을 위한 연구로 문영명 교수의 지도하에 연세의대 내과 연구강사 시절 수행하였습니다. 인하의대 전임강사로 발령을 받고 논문을 작성하던 중 악성림프종이 발병하여 유명을 달리하였고 같은 교실 소속의 김범수 선생이 고인의 원고정리를 도왔으며 본인이 최종적으로 마무리를 하여 이제 제출하였습니다. 너무나 젊은 나이에 고인이 된 문희용 선생에게 이 연구를 성실히 수행한 것에 감사를 드리며 영전에 늦게나마 이 글을 바칩니다.

REFERENCES

1) 김용일. 우리나라 간암의 병리학적 특성. 대한소화기병학회잡지 *17:215-216, 1985*
2) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Pathologic basis of disease. 5th ed. p.879, Philadelphia, W.B. Saunders, 1994.*
3) Nerenstone SR, Ihde DC, Friedman MA. *Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. Cancer Treat Rev 15:1-31, 1988*
4) Pichlmayr R, Ringe B, Bechstein WO, Lauchart W, Neuhaus P. *Approach to primary liver cancer. Recent Results Cancer Res 110:65-73, 1988*
5) Lotze MT, Flickinger JC, Carr BI. Hepatobiliary neoplasms. *In: DeVita VT, ed. Cancer: Principles*

and practice of oncology. volume 1. 4th ed. p.883-914, Philadelphia, Lippincott, 1993

6) Colombo M. *Hepatocellular carcinoma. J Hepatol 15:225-236, 1992*

7) Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, Lee HS, Kim CY, Shigematsu T. *Incidence estimation of primary liver cancer among Koreans. J Korean Cancer Assoc 21:241-248, 1989*

8) **대한민국 보건복지부. 한국인 암등록 조사자료 분석보고서.** *1995*

9) **경제기획원 조사통계국. 사망원인통계연보.** *1995*

10) **정현채, 김정룡. 우리나라 원발성 간암 환자에서의 B형 간염 바이러스 감염상과 간경변 증의 병발 빈도. 대한소화기병학회잡지** *20:132-137, 1988*

11) Han BH, Lee SK, Koo JY, Park BC. *Prevalence of hepatitis B and C viral makers in patients with hepatocellular carcinoma in Korea. J Korean Cancer Assoc 23:723-727, 1991*

12) **신현승, 한광협, 박상진, 안신기, 전재윤, 문영명, 강진경, 박인서. 원발성 간암환자의 간염 바이러스 감염양상 및 임상상. 대한내과학회지** *46:467-476, 1994*

13) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. *Isolation of a cDNA clone derived form a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genom. Science 244:359-362, 1989*

14) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtimeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. *An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 244:362-364, 1989*

15) Nishioka K, Watanabe J, Furuta S, Tanaka E, Iino S, Suzuki H, Tsuji T, Yano M, Kuo G, Choo QL, Houghton M, Oda T. *A high prevalence of antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. Cancer 67:429-433, 1991*

16) Tanaka K, Hirohata T, Koga S, Sugimachi K, Kanematsu T, Ohryohji F, Nawata H, Ishibashi H, Maeda Y, Kiyokawa H, Tokunaga K, Irita Y, Takeshita S, Arase Y, Nishino N. *Hepatitis C and hepatitis B in theetiology of hepatocellular carcinoma in the Japanese population. Cancer Res 51:2842-2847, 1991*

17) Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, Beloqui O, Riezu-Boj JI, Herrero JI, Prieto J. *Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 16:637-641, 1992*

18) Di Bisceglie AM. *Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 15:64-69, 1995*

19) **변관수, 서동진. 한국인의 급성 및 만성 간질환에서 C형 간염 바이러스 항체**(anti-HCV)**의 발현상. 대한내과학회지** *40:484-492, 1991*

20) **김부성. 한국인의 C형 간염 바이러스**(HCV)**에 의한 간질환. 제44차 대한내과학회 추계학술대회 초록집** *2:223-238, 1992*

21) Hahm KB, Chon CY, Kim WH, Han KH, Chung JB, Lee SI, Moon YM, Kang JK, Park IS, Choi HJ, Han EK, Park CI. *Histologic study of chronic active hepatitis C: Comparison with chronic active hepatitis B. Korean J Intern Med 7:102-110, 1992*

22) Scheuer P, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Ducheiko GM. *The pathology of hepatitis C. Hepatology 15:567-571, 1992*

23) **박태림, 서영일, 서중산, 빈중선, 정복현, 김용범, 김동준, 김학양, 박충기, 유재영. 원발성 간암의 임상상 및 바이러스 동태에 대한 고찰. 대한소화기병학회지** *25:494-502 1993*

24) Nagasue N, Yukaya H, Hamada T. *The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. Cancer 54:1461-1465, 1984*

25) Lai ECS, Ng IOL, You KT, Fan ST, Mok FTP, Tan ESY, Wong J. *Hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: the Queen Mary Hospital experience. World J Surg 15: 654-659, 1991*

26) Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, Ma ZC, Yang R, Lu JZ, Lin ZY, Yang BH. *Surgery of small hepatocellular carcinoma: Analysis of 144 cases. Cancer 64:536-541, 1989*

27) Chuang WL, Chang WY, Lu SN, Su WP, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, You SL, Chen CJ. *The role of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in a hepatitis endemic area. Cancer 69:2052-2054, 1992*

28) Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, Vantura M, Vall M, Bruguera M, Bru C, Castillo R, Rodes J. *Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. Lancet 2:1004-1006, 1989*

29) Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, Dioguardi N, Houghton M. *Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. Lancet 2:1006-1008, 1989*

30) Simonetti RG, Cottone M, Craxi A, Pagliaro L, Rapicetta M, Chionne P, Constantino A. *Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma. Lancet 2:1338, 1989*

31) Hasan F, Jeffers LJ, De Madina M, Reddy KP, Parker T, Schiff ER, Houghton M, Choo Q, Kuo G. *Hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. Hepatology*

12:589-591, 1990

32) 안세현, 김수태, 김정룡. 절제술을 시행한 원발성 간세포암 100예의 임상연구. 대한소화기병학회잡지 *17:127-134, 1985*

33) Watanabe A, Yamamoto H, Ito T, Nagashima H. *Diagnosis, treatment and prognosis of small hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 33:52-55, 1986*

34) 이홍재, 전근재, 이광훈, 장우익, 임채선, 김남동, 권상옥, 심영학. 치료받지 않은 간암환자의 평균 생존기간 및 예후인자에 관한 고찰. 대한소화기병학회잡지 *19:566-571, 1987*

35) 김수태, 노동영, 이홍주, 이상전. 원발성 간세포암 환자의 수술 후 생존에 영향을 미치는 예후 인자들: 단변량 및 다변량 분석. 대한소화기병학회지 *22:876-882, 1990*

36) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Masahiko T, Okazaki N, Hasegawa H, Nakazima Y, Ohnishi K. *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatement. Study of 850 patients. Cancer 56:918-928, 1985*

37) 김성은, 백대근, 도창호, 송근암, 양웅석, 허윤, 문한규, 유방현. 원발성 간세포암의 자연병력 및 예후에 관한 연구. 대한소화기병학회잡지 *20:363-370, 1988*

38) 김정룡, 이준성, 이한주, 이효석, 윤용범, 송인성. 간세포암의 자연경과와 여러 치료방법에 따른 생존율에 관한 연구. 대한내과학회지 *45:141-153, 1993*

39) Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, Busuttil RW. *Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 219:236-247, 1994*

40) McIntire KR, Vogel CL, Princler GL, Patel IR. *Serum alpha-fetoprotein as a biochemical maker for hepatocellular carcinoma. Cancer Res 32:1941-1946, 1972*

41) 이진호, 김용태, 정영화, 정현채, 이효석, 윤용범, 송인성, 김정룡. 간암의 크기와 혈청 Alpha-Fetoprotein치 및 초음파 밀도와의 상호관계. 대한소화기병학회잡지 *20:679-684, 1988*

42) Iwatsuki S, Shaw BW, Starzl TE. *Experience with 150 liver resections. Ann Surg 197:247-253, 1983*

43) Sesto ME, Vogt DP, Hermann RE. *Hepatic resection in 128 patients: a 24-year experience. Surgery 102:846-851, 1987*

44) Iwatsuki S, Starzl TE. *Personal experience with 411 hepatic resections. Ann Surg 208:421-434, 1988*

45) Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. *Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology 170:783-786, 1989*

46) 유형식, 이종태, 김기황, 김귀언, 노재경, 김병수. 비수술적 치료에 의한 원발성 간암 장기 생존예의 검토. 대한소화기병학회지 *22:901-907, 1990*

47) Konno T. *Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. Cancer 66:1897-1903, 1990*

48) 송건훈, 문영명, 한광협, 전재윤, 문희용, 강진경, 박인서. 간동맥 조영술을 시행한 장경 5cm 이하의 간암 환자에서 수술 및 경간동맥 치료술의 치료성적 비교. 대한간학회지 *2:186-197, 1996*